·论著·

2 型糖尿病的恶性肿瘤风险：一项基于人群的前瞻性研究

陈伦文，周阳，闫国栋，沈怡，孙晨，蔡婉丽，褚敏捷，肖静*

【摘要】 **背景** 近年来，随着人口老龄化和生活方式的改变，2 型糖尿病（T2DM）患者恶性肿瘤高发，且 T2DM 病程和糖尿病治疗药物的使用可能加速恶性肿瘤的发生。**目的** 分析 T2DM 患者恶性肿瘤的发生风险及影响因素。**方法** 前瞻性纳入 2011-10-01 至 2020-12-31 在南通大学附属医院首次治疗或确诊的 T2DM 患者，随访终止日期为 2021-09-30。通过身份证信息与南通市肿瘤登记系统和死因登记系统联动匹配，获得患者的肿瘤发生与全死因信息。按性别分别计算 T2DM 患者中恶性肿瘤的发病率和标化发病率比（SIR）。采用 Cox 比例风险回归分析探讨 T2DM 病程和药物的使用对 T2DM 患者发生恶性肿瘤的影响。**结果** 本研究共纳入 T2DM 患者 12 006 例，其中男 6 328 例（52.71%）、女 5 678 例（47.29%）；经过 56 371 人年的观察（男性 29 543 人年，女性 26 824 人年），共观察到合并恶性肿瘤组 601 例和单纯 T2DM 组 11 405 例。T2DM 患者恶性肿瘤发病率男性 1 093.24/10 万，女性 1 032.51/10 万。男性 T2DM 患者发生结直肠癌（*SIR*=2.03）、前列腺癌（*SIR*=2.24）、胰腺癌（*SIR*=1.75）、肾癌（*SIR*=4.25）、甲状腺癌（*SIR*=3.50）的发生率高于一般人群，而发生肺癌（*SIR*=0.61）、食道癌（*SIR*=0.22）的发生率低于一般人群；女性 T2DM 患者发生乳腺癌（*SIR*=2.59）、结直肠癌（*SIR*=1.57）、胰腺癌（*SIR*=2.10）、子宫内膜癌（*SIR*=2.83）、肾癌（*SIR*=3.67）、甲状腺癌（*SIR*=4.00）的发生率高于一般人群，而发生食道癌（*SIR*=0.27）的发生率低于一般人群。与病程 1~<3 年的患者相比，男性 T2DM 病程 <1 年、5~<10 年、≥ 10 年分别增加 91%〔*HR*=1.91，*95%CI*（1.15，3.20）〕、123%〔*HR*=2.23，*95%CI*（1.37，3.64）〕和 71%〔*HR*=1.71，*95%CI*（1.04，2.80）〕的恶性肿瘤发生风险；女性病程 5~<10 年、≥ 10 年分别增加 79%〔*HR*=1.79，*95%CI*（1.10，2.92）〕、99%〔*HR*=1.99，*95%CI*（1.24，3.19）〕的恶性肿瘤发生风险。单独使用胰岛素能分别增加男、女性 72%〔*HR*=1.72，*95%CI*（1.25，2.36）〕和 116%〔*HR*=2.16，*95%CI*（1.53，3.05）〕恶性肿瘤发生风险，且男性胰岛素使用与病程两者存在交互作用，随着病程的逐年增加平均减缓 6% 的男性 T2DM 患者发生恶性肿瘤的风险（$P_{交互}$=0.006）。**结论** 除食道癌和男性肺癌外，T2DM 患者结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肾癌、甲状腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌的发生风险增加 57%~300%，且与病程和使用胰岛素有关，男性 T2DM 病程 5~<10 年，女性 T2DM 病程≥ 10 年的患者发生恶性肿瘤的风险最大，但胰岛素的使用和 T2DM 病程的增加对并发恶性肿瘤有拮抗的交互作用。

【关键词】 癌；队列研究；糖尿病，2 型；Cox 比例风险回归；2 型糖尿病病程

【中图分类号】 R 739.5 **【文献标识码】** A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0079

陈伦文，周阳，闫国栋，等. 2 型糖尿病的恶性肿瘤风险：一项基于人群的前瞻性研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

CHEN L W，ZHOU Y，YAN G D，et al. Risk of malignant tumor in patients with type 2 diabetes：a prospective population-based study［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Risk of Malignant Tumor in Patients with Type 2 Diabetes：a Prospective Population-based Study *CHEN Lunwen，*
*ZHOU Yang，YAN Guodong，SHEN Yi，SUN Chen，CAI Wanli，CHU Minjie，XIAO Jing**

School of Public Health，Nantong University，Nantong，Jiangsu 226019，China

**Corresponding author：XIAO Jing，Professor；E-mail：jxiaoyz@163.com*

【Abstract】 **Background** In recent years，with the aging of the population and the change of lifestyles，patients with type 2 diabetes mellitus （T2DM） have a high prevalence of malignancies，the duration of T2DM and the use of T2DM drugs may accelerate the occurrence of malignant tumor. **Objective** To analyze the risk of incidence and influencing factors of malignant tumors in patients with T2DM. **Methods** Patients with T2DM who were first treated or diagnosed at the Affiliated Hospital of Nantong University from October 1，2011 to December 31，2020 were prospectively included，with the follow-

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82273715）——选择性多聚腺苷酸化关联的遗传变异对肺腺癌发病风险的影响及机制研究

226019 江苏省南通市，南通大学公共卫生学院

*通信作者：肖静，教授；E-mail：jxiaoyz@163.com

up termination date of September 30, 2021. The information of tumor incidence and full cause of death of patients were obtained by matching the ID information with the linkage records of the chronic disease tumor registration system and the cause of death registration system of Nantong City. The incidence rate and standardized incidence ratio (SIR) of malignant tumors among T2DM patients were calculated separately by gender. Cox proportional hazard regression model was used to explore the effects of the duration of T2DM and drug use on the incidence of malignant tumor in T2DM patients. **Results** A total of 12 006 patients with T2DM were included in this study, involving 6 328 males (52.71%) and 5 678 females (47.29%). After 56 371 person-years of observation (29 543 person-years for males and 26 824 person-years for females), 601 patients with malignant tumor and 11 405 patients with T2DM alone were observed. The incidence of malignant tumor in T2DM patients was 1 093.24/100 000 in men and 1 032.51/100 000 in women, respectively. The incidences of colorectal cancer (*SIR*=2.03), prostate cancer (*SIR*=2.24), pancreatic cancer (*SIR*=1.75), kidney cancer (*SIR*=4.25), thyroid cancer (*SIR*=3.50) were higher in male T2DM patients than general population, while the incidences of lung cancer (*SIR*=0.61) and esophageal cancer (*SIR*=0.22) were lower than general population. The incidences of breast cancer (*SIR*=2.59), colorectal cancer (*SIR*=1.57), pancreatic cancer (*SIR*=2.10), endometrial cancer (*SIR*=2.83), kidney cancer (*SIR*=3.67), thyroid cancer (*SIR*=4.00) were higher in female T2DM patients than general population, while the incidence of esophageal cancer (*SIR*=0.27) was lower than general population. Compared with T2DM patients with disease duration of 1 to <3 years, the risk of malignant tumor was increased by 91% [*HR*=1.91, *95%CI* (1.15, 3.20)], 123% [*HR*=2.23, *95%CI* (1.37, 3.64)] and 71% [*HR*=1.71, *95%CI* (1.04, 2.80)] in male with disease duration <1 year, 5 to <10 years and ≥ 10 years, respectively, the risk of malignant tumor was increased by 79% [*HR*=1.79, *95%CI* (1.10, 2.92)] and 99% [*HR*=1.99, *95%CI* (1.24, 3.19)] in female with T2DM duration of 5 to <10 years and ≥ 10 years, respectively. Insulin use alone increased the risk of malignant tumor by 72% [*HR*=1.72, *95%CI* (1.25, 2.36)] and 116% [*HR*=2.16, *95%CI* (1.53, 3.05)] in male and female, respectively. In addition, there was a significant interaction between insulin use and the duration of T2DM in male, the risk of malignant tumor was decreased by an average of 6% with the interaction over the years (*P*=0.006). **Conclusion** In addition to esophageal cancer in both sexes and lung cancer in male, the risk of colorectal cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, kidney cancer, thyroid cancer, breast cancer and endometrial cancer increase by 57%-300% in patients with T2DM, and associated with the disease duration and insulin use, with the greatest risk of malignant tumor in male with disease duration of 5 to <10 years and in female with disease duration of ≥ 10 years. However, there is an antagonistic interaction between insulin use and increased duration of T2DM disease on the incidence of malignant tumor.

【**Key words**】 Carcinoma; Cohort studies; Diabetes mellitus, type 2; Cox proportional hazard regression; Duration of T2DM

近年来，随着人口老龄化和生活方式的改变，我国2型糖尿病（T2DM）患病率已高达14.92%[1]。同时，恶性肿瘤发病率也在逐年升高[2]，基于2020年国际癌症研究机构最新数据显示，中国2022年将有482万例新发病例和321万例死亡病例[3]。

流行病学研究显示，T2DM患者的恶性肿瘤发病率高于一般人群，其肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌的发生风险是一般人群的1.5~2.0倍[4-5]。也有研究报道，T2DM能降低前列腺癌的发生风险[6]。T2DM病程会影响恶性肿瘤的发生，ZHANG等[7]报道，病程2年内的T2DM患者胰腺癌发生风险高出病程2~4年和5~10年T2DM患者的2倍之多。T2DM药物治疗也是恶性肿瘤发生的影响因素。研究显示，二甲双胍可显著降低恶性肿瘤的发生率，但胰岛素的使用可能会增加恶性肿瘤的发生风险，磺脲类药物在恶性肿瘤形成中的作用仍存在争议[8]。此外，糖尿病药物与恶性肿瘤发生的关联研究样本多为西方人群，且报道结果不完全一致[9]。由于受到民族和种族等混杂因素的影响，导致不同人群中的结果可能不同。近年来，归因于T2DM的癌症疾病负担也呈上升趋势[10]。因此，本研究基于队列研究分析T2DM患者恶性肿瘤的发生风险、标准化发病率和标准化发病比，及其与T2DM病程和药物使用的关联程度，为T2DM患者的肿瘤筛查和预防提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象　本研究是一项前瞻性队列研究，研究对象起始纳入时间为2011-10-01，研究对象截止纳入时间为2020-12-31。选取该时间内就诊于南通大学附属医院的既往和新诊断的T2DM患者作为研究对象。随访终止日期2021-09-30。研究终点事件为恶性肿瘤的确诊，罹患多种恶性肿瘤以第一种恶性肿瘤为准，发生恶性肿瘤的T2DM患者为合并恶性肿瘤组；未发生恶性肿瘤的T2DM患者为单纯T2DM组。

1.2 纳入与排除标准　T2DM的诊断标准采用《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》[11]，即糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平≥ 11.1 mmol/L或空腹血浆葡萄糖水平≥ 7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖水

平≥11.1 mmol/L或糖化血红蛋白（HbA_{1c}）≥6.5%。纳入标准：满足T2DM诊断标准且长期、自愿在本院治疗的既往和新诊断的T2DM患者。排除标准：1型糖尿病或糖尿病类型不明；有任何部位的恶性肿瘤史；年龄<18岁；有明显精神疾病或严重器质性疾病。本研究获得了南通大学附属医院伦理委员会批准，所有患者签署知情同意书。

1.3　资料收集　采用南通大学附属医院自主研发的"人工智能全程慢病管理平台"管理T2DM患者队列数据，基线时采用电子问卷"面对面"获取患者的年龄、身高、体质量、性别、婚姻状况、文化程度、吸烟、饮酒、糖尿病家族史等一般人口学资料，糖尿病药物的使用情况，既往T2DM患者自我报告的确诊时间，每次就诊的各项临床指标（包括腰围、血压等的测量）和血液检测指标（如HbA_{1c}）等。计算体质指数（BMI）。

T2DM病程以年为单位，定义为恶性肿瘤发病时间或随访终点时间与糖尿病确诊时间之间的差值。基于糖尿病确诊首年恶性肿瘤发生风险最高随后发生风险下降的报道[12]以及文中样条回归的结果，将T2DM病程分为<1年、1~年、3~年、5~年、≥10年组。过去或现在是否注射胰岛素、服用二甲双胍、磺酰脲类药物和α糖苷抑制剂，以及联合使用这些药物为治疗手段控制血糖，联合使用胰岛素和二甲双胍定义为4类：不使用药物、仅使用胰岛素、仅使用二甲双胍、联用胰岛素+二甲双胍。吸烟定义为研究对象既往吸烟量≥100支[13]。饮酒定义为过年1年饮酒12次及以上[14]。

恶性肿瘤的诊断需结合临床症状和体征，根据病理学、细胞学或影像学检查结果确定。使用T2DM患者唯一的身份证信息，通过与南通市肿瘤登记系统和死因登记系统联动匹配，每年匹配1次，准确获得恶性肿瘤确诊时间或者患者的死亡时间。按照国际疾病分类（ICD-10）对食道癌（C15）、胃癌（C16）、结直肠癌（C18-20）、肝癌（C22）、胰腺癌（C25）、肺癌（C33-34）、乳腺癌（C50）、子宫体癌（C53）、子宫内膜癌（C54）、卵巢癌（C56）、前列腺癌（C61）、肾癌（C64）、膀胱癌（C67）、甲状腺癌（C73）、淋巴癌（C81-85，88，90，96）、白血病（C92-94）等恶性肿瘤类型进行编码。

1.4　研究指标　以T2DM首次就诊或确诊日期为观察开始日期，恶性肿瘤诊断日期、死亡日期或截止日期中先发生者为观察终止日期，计算观察人年数，即随访时间=观察终止日期-观察开始日期。恶性肿瘤的粗发生率（crude incidence rate，CIR）为恶性肿瘤发生病例数除以观察人年数；年龄标化率（age-standardized rate，ASR）使用全国标准人口进行标化[15]；标准化发病比（standard incidence ratios，SIR）及95%置信区间（*95%CI*），以2011—2021年南通市一般人群年龄别各癌种发病率作为标准，计算恶性肿瘤期望发病数，通过T2DM患者中实际观察到的病例数与预期恶性肿瘤病例数的比值来确定恶性肿瘤的SIRs，以估计T2DM患者恶性肿瘤的发生风险[16-17]。

$$标准化发病率（ASR）=\frac{\sum 标准化人口年龄构成\times 年龄别发病率}{\sum 标准化人口年龄构成}$$

$$SIR=\frac{实际恶性肿瘤发病数(D)}{期望恶性肿瘤发病数(E)}$$

标准化发病比的*95%CI*计算方法：

$$SIR_{下限}=\frac{D}{E}\left(1-\frac{1}{9D}-\frac{Z_{\alpha/2}}{3\sqrt{D}}\right)^3$$

$$SIR_{上限}=\frac{D+1}{E}\left(1-\frac{1}{9D(D+1)}+\frac{Z_{1-\alpha/2}}{3\sqrt{D+1}}\right)^3$$

1.5　统计学方法　采用Stata 17.0和R studio 4.2.1软件进行统计分析。服从正态分布的计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验，不满足正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验（Z值）；计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验。运用样条回归分析T2DM病程与恶性肿瘤并发的关联趋势；校正可能的混杂因素，采用Cox比例风险回归分析T2DM病程和药物对发生恶性肿瘤的影响，并分析T2DM病程和药物的交互作用（相乘模型），所有Cox回归模型均满足比例风险假定检验。考虑到检出偏移[18]的影响，排除118例T2DM病程<1年且合并恶性肿瘤的患者进行敏感性分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般人口学资料比较　本研究共纳入T2DM患者12 006例，其中男6 328例（52.71%）、女5 678例（47.29%）；经过56 371人年的观察（男性29 543人年，女性26 824人年），共观察到合并恶性肿瘤组601例和单纯T2DM组11 405例。合并恶性肿瘤组的年龄、收缩压、T2DM病程、在婚比例、小学及以下文化程度比例、病程≥10年比例均高于单纯T2DM组（P均<0.05）；而舒张压、随访时间、HbA_{1c}、吸烟比例以及糖尿病家族史比例均低于单纯T2DM组（P均<0.05），见表1。

2.2　T2DM患者恶性肿瘤发生情况　恶性肿瘤的发病率男性为1 093.24/10万，女性为1 032.51/10万；参照2000年全国标准人口，年龄标化率男性为261.76/10万，女性为294.08/10万，见表2。

T2DM患者并发各癌种的前5顺位，男性依次为结直肠癌、肺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌；女性依次为乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌。男性T2DM患者恶性肿瘤的总发病率与一般男性无差异，而其中并发结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肾癌、甲状腺癌的发生

率高于一般男性，并发肺癌、食道癌的发病率低于一般男性。女性 T2DM 患者并发恶性肿瘤的总发病率高于一般女性，其中并发乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肾癌、甲状腺癌的发病率高于一般女性，并发食道癌的发病率低于一般女性。

2.3 T2DM病程与T2DM患者并发恶性肿瘤的关联 男、女性及总体 T2DM 患者并发恶性肿瘤的风险随 T2DM 病程的增加先降低后升高，第 1 个拐点出现在病程 2 年附近，见图 1。校正表 1 中组间有统计学差异的变量（年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、HbA_{1c}）后，以是否恶性肿瘤为因变量（赋值：否 =0，是 =1），以病程分组为自变量（赋值：病程 1~<3 年组 =0，<1 年 =1，3~<5 年 =2，5~<10 年 =3，≥ 10 年 =4）进行 Cox 比例风险回归分析，结果显示，与 T2DM 病程 1~<3 年组相比，男性病程 <1 年、5~<10 年、≥ 10 年的恶性肿瘤发生风险分别增加 91%、123% 和 71%；女性病程 5~<10 年、≥ 10 年恶性肿瘤发生风险分别增加 79% 和 99%，见表 3。

表 1 合并恶性肿瘤组和单纯 T2DM 组患者的一般人口学资料比较

Table 1 Comparison of general demographic data between patients with malignant tumor and patients with T2DM alone

	合并恶性肿瘤组（n=601）	单纯 T2DM 组（n=11 405）	检验统计量值	P 值
年龄（岁）	67.3 ± 9.6	60.4 ± 12.3	−13.50	<0.001
BMI（kg/m^2）	24.1 ± 3.5	24.5 ± 3.6	1.84	0.066
WC（cm）	88.5 ± 9.7	87.8 ± 9.9	−1.26	0.206
收缩压（mmHg）	133 ± 18	131 ± 19	−2.35	0.021
舒张压（mmHg）	78 ± 10	80 ± 11	2.08	0.037
病程〔M（P_{25}，P_{75}），年〕	6.5（1.9，11.3）	4.3（1.4，10.0）	−4.76[a]	<0.001
随访时间〔M（P_{25}，P_{75}），年〕	2.6（1.5，4.2）	4.5（3.0，6.6）	21.42[a]	<0.001
HbA_{1c}（%）	7.8 ± 1.9	8.1 ± 2.2	3.55	<0.001
性别〔n（%）〕			0.38[b]	0.544
男性	323（53.9）	6 005（52.6）		
女性	277（46.1）	5 401（47.4）		
婚姻状况〔n（%）〕			6.18[b]	0.013
在婚	585（98.3）	10 831（96.4）		
不在婚	10（1.7）	405（3.6）		
文化程度〔n（%）〕			8.84[b]	0.012
小学及以下	111（18.6）	1 612（14.3）		
中学	277（46.6）	5 667（50.3）		
大专及以上	207（34.7）	3 992（35.4）		
是否吸烟〔n（%）〕			13.66[b]	<0.001
否	515（86.1）	8 906（80.0）		
是	83（13.9）	2 234（20.0）		
是否饮酒〔n（%）〕			1.08[b]	0.299
否	569（94.7）	10 676（93.6）		
是	32（5.3）	728（6.4）		
糖尿病家族史〔n（%）〕			9.57[b]	0.002
否	402（67.2）	6 890（60.9）		
是	196（32.8）	4 424（39.1）		
T2DM 病程分组〔n（%）〕			52.36[b]	<0.001
<1 年	118（19.6）	2 519（22.1）		
1~<3 年	66（11.0）	2 150（18.9）		
3~<5 年	55（9.2）	1 490（13.1）		
5~<10 年	165（27.5）	2 426（21.3）		
≥ 10 年	197（32.8）	2 820（24.8）		

注：BMI= 体质指数，WC= 腰围，T2DM=2 型糖尿病；[a] 为 Z 值，[b] 为 χ^2 值，余检验统计量值为 t 值

2.4 不同 T2DM 药物与患者恶性肿瘤发生的关联 校正变量为年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、HbA_{1c}，以是否发生恶性肿瘤为因变量（否 =0，是 =1），分别以是否服用胰岛素（否 =0，是 =1）、是否服用二甲双胍（否 =0，是 =1）、是否服用磺酰脲类（否 =0，是 =1）、是否服用 α 糖苷抑制剂（否 =0，是 =1）、多药物分组（不使用药物 =1，仅使用胰岛素 =2，仅使用二甲双胍 =3，胰岛素 + 二甲双胍 =4）为自变量，进行 Cox 比例风险回归分析，结果显示，与未使用胰岛素的患者相比，使用胰岛素分别增加男性 77% 和女性 74% 的并发恶性肿瘤的风险；与未使用药物的患者相比，仅使用胰岛素的 T2DM 患者分别增加男性 72%〔HR=1.72，95%CI（1.25，2.36）〕和女性 116%〔HR=2.16，95%CI（1.53，3.05）〕的并发恶性肿瘤的风险，见表 4。

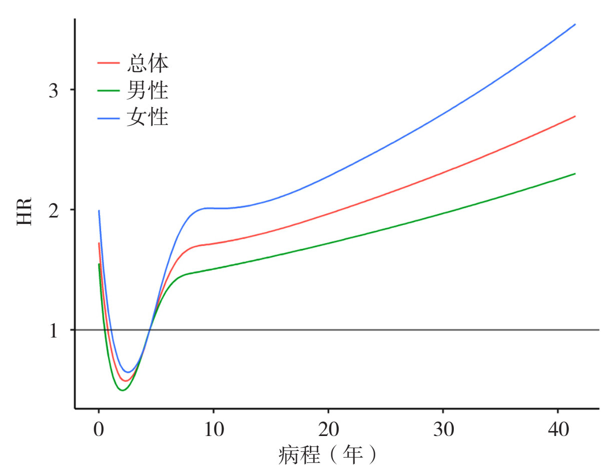


图 1 T2DM 患者发生恶性肿瘤与 T2DM 病程的关联

Figure 1 Association between the incidence of malignant tumor and the duration of T2DM in patients with T2DM

2.5 T2DM 病程和药物与发生恶性肿瘤的相乘交互作用分析 单用胰岛素与 T2DM 病程存在交互作用，该作用随着 T2DM 病程的增加平均减缓 6%〔0.94（0.90，0.98）〕的男性 T2DM 患者发生恶性肿瘤的风险（$P_{交互}$=0.006），见表 5。

2.6 敏感性分析 为排除T2DM与恶性肿瘤的反向因果关联，本研究排除118例（男71例、女47例）T2DM病程<1年且并发恶性肿瘤的患者进行敏感性分析（表6），结果显示，病程分组不变，关联结果与趋

表2 T2DM患者恶性肿瘤的发病情况（/10万）

Table 2 Incidence of malignant tumor in T2DM patients （per 100 000）

部位	男性				女性				
	CIR	*ASR*	期望数	*SIR*（95%*CI*）	部位	*CIR*	*ASR*	期望数	*SIR*（95%*CI*）
结直肠癌	206.5	47.8	30	2.03（1.55，2.61）	乳腺癌	212.5	64.5	22	2.59（1.96，3.36）
肺癌	165.9	42.1	80	0.61（0.45，0.81）	肺癌	145.4	47.7	36	1.08（0.77，1.48）
肝癌	155.7	40.2	38	1.21（0.89，1.61）	结直肠癌	123.0	30.3	21	1.57（1.08，2.21）
胃癌	135.4	28.6	45	0.89（0.63，1.21）	胃癌	108.1	22.8	20	1.45（0.97，2.08）
前列腺癌	128.6	23.4	17	2.24（1.58，3.07）	胰腺癌	78.3	23.4	10	2.10（1.30，3.21）
胰腺癌	71.1	16.4	12	1.75（1.08，2.68）	子宫内膜癌	63.4	25.3	6	2.83（1.65，4.54）
肾癌	57.5	17.9	4	4.25（2.47，6.81）	肝癌	44.7	8.9	17	0.71（0.36，1.23）
膀胱癌	57.5	11.9	12	1.42（0.82，2.27）	肾癌	41.0	14.0	3	3.67（1.83，6.56）
食道癌	33.9	8.0	46	0.22（0.10，0.40）	胆囊癌	33.6	13.8	5	1.80（0.82，3.42）
淋巴癌	23.7	5.4	8	0.88（0.35，1.80）	甲状腺癌	29.6	12.7	3	4.00（2.28，6.50）
甲状腺癌	23.7	9.3	2	3.50（1.40，7.21）	膀胱癌	26.1	4.9	3	2.33（0.93，4.81）
白血病	20.3	4.0	6	1.00（0.37，2.18）	卵巢癌	26.1	5.6	5	1.40（0.56，2.88）
胆囊癌	13.5	6.3	4	1.00（0.27，2.56）	食道癌	22.4	4.2	22	0.27（0.10，0.59）
乳腺癌	3.4	1.1	1	1.00（0.01，5.56）	子宫体癌	22.4	9.6	11	0.55（0.20，1.19）
					淋巴癌	14.9	3.3	6	0.67（0.18，1.71）
					白血病	11.2	3.0	4	0.75（0.15，2.19）
总体	1 093.2	261.8	329	0.98（0.88，1.09）	总体	1 032.5	294.1	209	1.33（1.17，1.49）

注：*CIR*=粗发生率，*ASR*=年龄标化率，*SIR*=标准化发病比

表3 T2DM病程对T2DM患者发生恶性肿瘤影响的Cox比例风险回归分析

Table 3 Cox proportional hazard regression analysis of the effect of T2DM duration on the incidence of malignant tumor in T2DM patients

病程（年）	男性				女性			
	例数〔*n*（%）〕	随访人年（年）	*HR*（95%*CI*）	*P*值	例数〔*n*（%）〕	随访人年（年）	*HR*（95%*CI*）	*P*值
<1	71（4.7）	6 766.8	1.91（1.15，3.20）	0.013	47（4.2）	4 987.6	1.12（0.65，1.93）	0.693
1~<3	36（3.0）	6 277.7	1.00		30（3.0）	5 479.2	1.00	
3~<5	35（4.1）	4 230.6	1.54（0.87，2.75）	0.149	20（2.9）	3 370.7	0.72（0.36，1.50）	0.393
5~<10	90（6.7）	6 164.4	2.23（1.37，3.64）	0.001	75（6.0）	5 703.7	1.79（1.10，2.92）	0.019
≥ 10	92（6.6）	6 103.7	1.71（1.04，2.80）	0.034	105（6.5）	7 286.6	1.99（1.24，3.19）	0.005

注：校正年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）

表4 不同T2DM药物对T2DM患者发生恶性肿瘤影响的Cox比例风险回归分析

Table 4 Cox proportional hazard regression analysis of the effect of different T2DM drugs on the incidence of malignant tumor in patients with T2DM

药物	男性				女性			
	例数〔*n*（%）〕	随访人年（年）	*HR*（95%*CI*）	*P*值	例数〔*n*（%）〕	随访人年（年）	*HR*（95%*CI*）	*P*值
胰岛素	131（6.8）	9 362.0	1.77（1.35，2.33）	<0.001	120（6.3）	9 171.6	1.74（1.30，2.33）	<0.001
二甲双胍	85（4.2）	9 858.2	0.84（0.63，1.14）	0.272	71（3.8）	9 143.5	0.75（0.54，1.03）	0.077
磺酰脲类	135（5.3）	12 741.5	0.75（0.57，1.02）	0.072	111（4.9）	11 317.5	0.87（0.65，1.17）	0.367
α 糖苷抑制剂	168（6.1）	13 665.1	0.89（0.67，1.16）	0.378	143（5.5）	13 058.1	0.98（0.73，1.30）	0.871
多药物分组								
不使用药物	145（4.8）	13 630.0	1.00	—	116（4.2）	12 466.9	1.00	—
仅使用胰岛素	94（7.4）	6 055.1	1.72（1.25，2.36）	0.001	90（8.4）	5 217.3	2.16（1.53，3.05）	<0.001
仅使用二甲双胍	48（3.5）	6 551.3	0.76（0.49，1.16）	0.204	41（3.7）	5 189.7	0.94（0.61，1.45）	0.817
胰岛素+二甲双胍	37（5.7）	3 307.0	1.52（0.99，2.31）	0.053	30（4.0）	3 953.8	1.10（0.69，1.75）	0.687

注：校正年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、HbA_{1c}；—表示无此数据

表6 T2DM 病程对 T2DM 患者发生恶性肿瘤影响的 Cox 比例风险回归分析

Table 6 Cox proportional hazard regression analysis of the effect of T2DM duration on the incidence of malignant tumor in T2DM patients

病程（年）	男性				女性			
	例数〔n（%）〕	随访人年（年）	HR（95%CI）	P值	例数〔n（%）〕	随访人年（年）	HR（95%CI）	P值
<1	0（0）	6 562.8	—	—	0（0）	4 865.4	—	—
1~<3	36（3.0）	6 279.8	1.00	—	30（3.0）	5 479.2	1.00	—
3~<5	35（4.1）	4 230.6	1.52（0.85，2.71）	0.161	20（2.9）	3 370.7	0.73（0.36，1.50）	0.393
5~<10	90（6.7）	6 164.4	2.22（1.36，3.61）	0.001	75（6.0）	5 703.7	1.81（1.11，2.95）	0.018
≥ 10	92（6.6）	6 103.7	1.69（1.03，2.79）	0.039	105（6.5）	7 286.6	2.02（1.25，3.26）	0.004

注：校正年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、HbA_{1c}；—表示无此数据

表5 T2DM 病程与药物使用与患者恶性肿瘤发生的相乘交互作用

Table 5 The multiplicative interaction of the duration of T2DM and drug use on the incidence of malignant tumor

交互因素	男性		女性	
	HR（95%CI）	P值	HR（95%CI）	P值
单用胰岛素 × 病程	0.94（0.90，0.98）	0.006	0.96（0.92，1.01）	0.085
单用二甲双胍 × 病程	0.99（0.92，1.06）	0.736	1.01（0.95，1.06）	0.838
联用（胰岛素 + 二甲双胍）× 病程	0.98（0.92，1.04）	0.466	0.98（0.93，1.05）	0.593

注：校正年龄、收缩压、文化程度、婚姻状况、吸烟、糖尿病家族史、HbA_{1c}；病程作为连续变量纳入模型

势作用大小和方向均未发生改变，结果表明，排除可能存在的因 T2DM 频繁就诊而易于检出恶性肿瘤的检出偏倚，关联结果不变，稳定性较好。

3 讨论

中国浙江省的一项前瞻性研究发现，相比于一般人群，T2DM 患者总体恶性肿瘤的发生风险增加 19%（SIR=1.19）[19]。而本研究中，女性 T2DM 患者并发恶性肿瘤的发病率高于一般人群 33%（SIR=1.33），男性中未发现差异。英国的一项研究亦未发现 T2DM 与恶性肿瘤发病率增加之间的关联性〔RR=0.99，95%CI（0.90，1.09）〕[9]。这可能与不同种族、不同性别有关，也可能与存在的检出偏倚[18]有关；糖尿病患者确诊后前期因就诊频率增加，而增加了发现恶性肿瘤的概率。

T2DM 患者发生恶性肿瘤的风险取决于肿瘤的发生部位。瑞典近 40 万人的队列研究显示，胰腺癌在 T2DM 患者中发生率增加 198%〔SIR=2.98，95%CI（2.85，3.11）〕[20]。本研究结果亦显示，T2DM 并发胰腺癌的发病率增加，男性和女性的 SIR 分别为 1.75 和 2.10。本研究还发现 T2DM 患者的肾癌发生率高于一般人群 3 倍以上，明显高于朱梦薇等[21]报道的 51%〔RR=1.51，95%CI（1.39，1.64）〕和 LARSSON 等[22]报道的 42%〔RR=1.42，95%CI（1.06，1.91）〕。慢性肾脏疾病是糖尿病患者常见的合并症，进而导致肾癌的高发，而肝癌亦是糖尿病患者又一高发的癌种[23]，但本研究并没有观察到 T2DM 患者的肝癌发生率高于一般人群。此外，T2DM 患者肺癌、前列腺癌和食道癌的发病风险尚存在争议。本研究发现男性 T2DM 患者肺癌的发生率降低 39%（SIR=0.61），这与瑞典的一项全国性研究[24]结果相反，该研究 T2DM 能增加 82% 的肺癌发生风险〔SIR=1.82，95%CI（1.70，1.95）〕，而与中国台湾一项 47 万样本的队列研究[25]结果一致，男性 T2DM 并发肺癌的发生率降低 26%〔SIR=0.74，95%CI（0.72，0.77）〕。此外，与 TSENG 等[26]报告的结果一致，本研究发现男性 T2DM 患者患前列腺癌的风险升高（SIR=2.24）。一项 Meta 分析结果亦显示，糖尿病与亚洲人患前列腺癌的风险增加有关，但通过调整一些混杂因素能有效的降低发生风险（RR=2.82，$RR_{校正后}$=1.31）[27]，但与 XU 等[28]报道的 T2DM 发生前列腺癌的风险降低 26%〔RR=0.74，95%CI（0.64，0.86〕相悖。同时，本研究发现 T2DM 患者食道癌的发生率降低（$SIR_{男性}$=0.22 和 $SIR_{女性}$=0.24），这与上海的糖尿病管理研究报道的男性患者食道癌的发病率显著低于一般人群〔SIR=0.47，95%CI（0.30，0.65）〕的结果一致[29]。但 XU 等[30]研究显示，两者负向关联可能受到种族混杂的影响，校正种族后，关联在亚洲人群中消失。不同研究的关联差异可能归因于种群差异，样本量不足以及观察期短。同时，SIR 的计算并未对如肥胖等混杂因素进行校正，因此，有必要进一步考虑校正可能混杂因素的基础上验证 T2DM 发生恶性肿瘤风险大小。此外，本研究还发现 T2DM 患者发生结直肠癌、甲状腺癌以及女性的乳腺癌、子宫内膜癌的风险增高，这与既往研究一致[31-32]。流行病学数据表明，胰岛素分泌和胰岛素样生长因子水平会影响恶性肿瘤的进展[33]。糖尿病患者的高胰岛素血症或人工胰岛素注射可能会增强生长因子信号传导并促进葡萄糖的使用以促进肿瘤生长[34]。

T2DM 的病程与恶性肿瘤的发生有关，本研究发现，病程 1 年内恶性肿瘤的发生风险较高，随后出现下降趋势，病程达到 3 年后又出现再升高的趋势。HU 等[35]的前瞻性研究显示，糖尿病病程与癌症风险之间存在非线性关系，且风险在病程 6.5~7.5 年左右达到峰顶〔HR=1.31，95%CI（1.25，1.50）〕，并随后降至不显著〔HR=1.04，95%CI（0.95，1.14）〕。这可能由于

早期糖尿病中的高胰岛素血症在促进恶性肿瘤发展方面比高血糖起着更大的作用，即当内源性胰岛素分泌由于 β 细胞功能的消失而逐渐耗尽时，恶性肿瘤的风险逐渐降低[35]。随后 T2DM 患者持续出现高血糖状态，肿瘤细胞比正常非肿瘤细胞能吸收更多的葡萄糖，通过有氧糖酵解可以摄取更多能量，从而促进肿瘤细胞的生长[36]。

糖尿病药物是恶性肿瘤发生已证实的影响因素。长期以来，人们认为胰岛素具有促进有丝分裂的作用，进而能增加恶性肿瘤的发生风险。本研究结果与之一致。CURRIE 等[37]认为，胰岛素的使用往往在 T2DM 病程的中后期，此阶段本身就有较高的恶性肿瘤发生风险，胰岛素的使用可能会进一步增加风险。二甲双胍作为 T2DM 治疗的一线药物，降低恶性肿瘤风险的作用已得到了广泛的报道[38]。但本研究并没有发现使用二甲双胍与恶性肿瘤的关联。

本研究的优势在于其前瞻性研究设计、相对较大的样本量以及联动肿瘤登记系统和死因登记系统为我们提供了可靠的信息来鉴别 T2DM 患者中的恶性肿瘤病例和全因死亡，为评估 T2DM 对中国恶性肿瘤风险的可能影响提供了良好的机会。

本研究尚存在局限性：首先，本研究使用南通市一般人群的发病率计算 SIR，而非不包含 T2DM 的人群，这可能导致 SIR 被低估；其次，本研究的吸烟、饮酒等协变量以及糖尿病药物并未考虑时变的可能；此外，T2DM 早期的就诊可能增加恶性肿瘤的检出率。为此，本研究排除 118 名 T2DM 病程 <1 年合并恶性肿瘤患者进行敏感性分析，结果发现关联结果不变，稳定性较好。最后，本研究是基于医院 T2DM 患者的队列研究，有待进一步推广。

总之，这项针对中国 T2DM 患者的研究发现，除食道癌和男性肺癌外，T2DM 患者恶性肿瘤的发生风险增加 57%~300%，且与 T2DM 病程和使用胰岛素有关，男性病程 5~<10 年、女性病程≥ 10 年发生恶性肿瘤的风险最大。但部分癌种的病例数较少，需扩大样本做进一步验证。

作者贡献：陈伦文、肖静提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，撰写论文；闫国栋、沈怡、孙晨、蔡婉丽进行数据的收集与整理；陈伦文、周阳、闫国栋进行数据清洗和统计学处理；褚敏捷、肖静进行论文的修订；肖静负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 2022 北大医院内分泌代谢疾病规范化诊疗论坛 . 首部中国糖尿病地图要点速览［R/OL］.（2022-04-16）［2023-01-24］. https://www.yxj.org.cn/detailPage?articleId=314806.

[2] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries［J］. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209–249. DOI：10.3322/caac.21660.

[3] XIA C F，DONG X S，LI H，et al. Cancer statistics in China and United States，2022：profiles，trends，and determinants［J］. Chin Med J（Engl），2022，135（5）：584–590. DOI：10.1097/CM9.0000000000002108.

[4] LING S P，BROWN K，MIKSZA J K，et al. Association of type 2 diabetes with cancer：a meta–analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people［J］. Diabetes Care，2020，43（9）：2313–2322. DOI：10.2337/dc20–0204.

[5] GOTO A，YAMAJI T，SAWADA N，et al. Diabetes and cancer risk：a Mendelian randomization study［J］. Int J Cancer，2020，146（3）：712–719. DOI：10.1002/ijc.32310.

[6] PAN J G，LIU M，YANG L，et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer：an update and cumulative meta–analysis［J］. Endocr Res，2015，40（1）：54–61. DOI：10.3109/07435800.2014.934961.

[7] ZHANG J J，JIA J P，SHAO Q，et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China：a meta–analysis based on 26 case–control studies［J］. Prim Care Diabetes，2019，13（3）：276–282. DOI：10.1016/j.pcd.2018.11.015.

[8] SHLOMAI G，NEEL B，LEROITH D，et al. Type 2 diabetes mellitus and cancer：the role of pharmacotherapy［J］. J Clin Oncol，2016，34（35）：4261–4269. DOI：10.1200/JCO.2016.67.4044.

[9] OGUNLEYE A A，OGSTON S A，MORRIS A D，et al. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes［J］. Br J Cancer，2009，101（7）：1199–1201. DOI：10.1038/sj.bjc.6605240.

[10] 官昊宇，俞浩，罗鹏飞，等 . 1990—2019 年江苏省居民 2 型糖尿病疾病负担及其变化趋势分析［J］. 中国慢性病预防与控制，2022，30（9）：666–671. DOI：10.16386/j.cjpccd.issn.1004–6194.2022.09.006.

[11] 中华医学会糖尿病学分会 . 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）（上）［J］. 中国实用内科杂志，2021，41（8）：668–695. DOI：10.19538/j.nk2021080106.

[12] CARSTENSEN B，WITTE D R，FRIIS S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients：duration and insulin effects［J］. Diabetologia，2012，55（4）：948–958. DOI：10.1007/s00125–011–2381–4.

[13] TOMAR S L，ASMA S. Smoking–attributable periodontitis in the United States：findings from NHANES III［J］. J Periodontol，2000，71（5）：743–751. DOI：10.1902/jop.2000.71.5.743.

[14] REILLY K H，GU D F，DUAN X F，et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease mortality in Chinese adults［J］. Am J Epidemiol，2008，167（8）：998–1004. DOI：10.1093/aje/kwm393.

[15] 国务院人口普查办公室，国家统计局人口和社会科技统计司 . 中国 2000 年人口普查资料［M］. 北京：中国统计出版社，

2002.
[16] 赫捷，陈万青，国家癌症中心. 2017 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京：人民卫生出版社，2018：16-17.
[17] 王蕾，吴益康，马骏，等. 2 型糖尿病患者的恶性肿瘤发病风险：基于浙江省嘉兴市糖尿病管理数据的回顾性队列研究 [J]. 肿瘤，2019，39（7）：548-557.
[18] FANG Y，ZHANG X H，XU H L，et al. Cancer risk in Chinese diabetes patients：a retrospective cohort study based on management data [J]. Endocr Connect，2018，7（12）：1415-1423. DOI：10.1530/EC-18-0381.
[19] WANG M，HU R Y，WU H B，et al. Cancer risk among patients with type 2 diabetes mellitus：a population-based prospective study in China [J]. Sci Rep，2015，5：11503. DOI：10.1038/srep11503.
[20] LIU X D，HEMMINKI K，FÖRSTI A，et al. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives [J]. Int J Cancer，2015，137（4）：903-910. DOI：10.1002/ijc.29440.
[21] 朱梦薇，付书磊，全贞玉. 2 型糖尿病与肾癌发生相关性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志，2022，22（1）：73-78.
[22] LARSSON S C，WOLK A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer：a meta-analysis of cohort studies [J]. Diabetologia，2011，54（5）：1013-1018. DOI：10.1007/s00125-011-2051-6.
[23] CONWAY R B N，SUDENGA S，MCCLAIN D，et al. Diabetes and liver cancer risk：a stronger effect in Whites than Blacks? [J]. J Diabetes Complications，2021，35（3）：107816. DOI：10.1016/j.jdiacomp.2020.107816.
[24] HEMMINKI K，LI X J，SUNDQUIST J，et al. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes [J]. Oncol，2010，15（6）：548-555. DOI：10.1634/theoncologist.2009-0300.
[25] LIN C C，CHIANG J H，LI C I，et al. Cancer risks among patients with type 2 diabetes：a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan [J]. BMC Cancer，2014，14：381. DOI：10.1186/1471-2407-14-381.
[26] TSENG C H. Diabetes and risk of prostate cancer：a study using the National Health Insurance [J]. Diabetes Care，2011，34（3）：616-621. DOI：10.2337/dc10-1640.
[27] LONG X J，LIN S，SUN Y N，et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk in Asian countries：a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev，2012，13（8）：4097-4100. DOI：10.7314/apjcp.2012.13.8.4097.
[28] XU H，JIANG H W，DING G X，et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage：a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract，2013，99（3）：241-249. DOI：10.1016/j.diabres.2012.12.003.
[29] 许慧琳，严玉洁，方红，等. 上海市闵行区 2 型糖尿病患者恶性肿瘤的发病状况分析 [J]. 复旦学报：医学版，2017，44（5）：574-579. DOI：10.3969/j.issn.1672-8467.2017.05.004.
[30] XU B，ZHOU X F，LI X H，et al. Diabetes mellitus carries a risk of esophageal cancer：a meta-analysis [J]. Medicine（Baltimore），2017，96（35）：e7944. DOI：10.1097/MD.0000000000007944.
[31] 王芳，张多钧，贾鹏举，等. 甲状腺癌与 2 型糖尿病相关因素的临床分析 [J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志，2018，4（3）：142-145.
[32] XU H L，FANG H，XU W H，et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus：a population-based cohort study in Shanghai [J]. BMC Cancer，2015，15：852. DOI：10.1186/s12885-015-1887-4.
[33] POLLAK M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia：an update [J]. Nat Rev Cancer，2012，12（3）：159-169. DOI：10.1038/nrc3215.
[34] JOSHI S，LIU M H，TURNER N. Diabetes and its link with cancer：providing the fuel and spark to launch an aggressive growth regime [J]. Biomed Res Int，2015，2015：390863. DOI：10.1155/2015/390863.
[35] HU Y，ZHANG X H，MA Y N，et al. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk：a prospective study in two US cohorts [J]. J Natl Cancer Inst，2021，113（4）：381-389. DOI：10.1093/jnci/djaa141.
[36] ZHU B，QU S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms [J]. Front Endocrinol（Lausanne），2022，13：800995. DOI：10.3389/fendo.2022.800995.
[37] CURRIE C J，POOLE C D，EVANS M，et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab，2013，98（2）：668-677. DOI：10.1210/jc.2012-3042.
[38] COYLE C，CAFFERTY F H，VALE C，et al. Metformin as an adjuvant treatment for cancer：a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Oncol，2016，27（12）：2184-2195. DOI：10.1093/annonc/mdw410.

（收稿日期：2022-02-10；修回日期：2023-03-20）
（本文编辑：赵跃翠）